



***Tratamiento de primera línea del carcinoma
hepatocelular con radiofrecuencia: Estudio de factores
predictivos de recurrencia local y a distancia.***

Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina

Trabajo Fin de Máster

Septiembre de 2012

Alumno: Leticia Ollero Domenche

Director/es: José María Artigas Martín y Javier Fuentes Olmo

Departamento de Radiología, Pediatría y Medicina Física

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto tumor más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer. Sin tratamiento la media de supervivencia es de 6 a 12 meses y con Sorafenib en los casos indicados es de 14 meses ¹.

Las áreas en donde las tasas de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) son más altas presentan también tasas más altas de CHC sobre hígado cirrótico en comparación con áreas donde el virus de la hepatitis B (VHB) es más prevalente. La incidencia anual de CHC sobre cirrosis hepática (CH) en portadores de VHC y VHB es del 2 al 8% y del 2,5% por año respectivamente ².

El VHB puede causar CHC en ausencia de cirrosis no obstante, la mayoría de los pacientes lo harán en el contexto de una CH. La incidencia anual de hepatocarcinoma en portadores del VHB sin CH es del 0,5% frente al 2,5% en los pacientes que ya han desarrollado CH. Aunque los portadores del VHB no presenten CH si la hepatitis es activa podrían ser candidatos a cribado cuando se asocien otros factores de riesgo tales como la edad avanzada, la persistencia de replicación viral, la coinfección por VHC o VIH y otras enfermedades hepáticas ³.

Los factores de riesgo para desarrollar CHC en pacientes con infección por el VHC son la edad avanzada, el sexo masculino, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH) o VHB y probablemente la diabetes y la obesidad. También lo es un consumo de alcohol entre 40-60 gr al día ⁴.

En pacientes que presentan coinfección por VIH y VHC o VHB la enfermedad hepática progresa más rápido y cuando desarrollan cirrosis el riesgo de CHC está aumentado. Pacientes con hemocromatosis y CH tienen un riesgo mayor de presentar CHC, siendo la incidencia anual del 3-4% ³.

En España el CHC aparece sobre hígados cirróticos en más del 90% de los casos por lo que resulta imprescindible el cribado con ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes con CH. De esta manera, en países occidentales el diagnóstico se realiza en fases precoces hasta en el 30-60% de los casos, aunque sólo el 10-20% son finalmente resecables en el momento del diagnóstico ⁵. La determinación de AFP es inadecuada para el cribado del CHC pero sí es útil para el diagnóstico puesto que presenta un alto valor predictivo positivo cuando es > 200

ng/mL en el caso de nódulos >2 cm sobre CH. Además, un valor persistentemente elevado de AFP es un factor de riesgo para desarrollar CHC³.

En prácticamente todos los tumores es preciso realizar una biopsia para la confirmación diagnóstica pero en caso del CHC la biopsia presenta algunas limitaciones tales como la localización, los trastornos de la coagulación o la ascitis. Los nódulos menores de 1 cm deben seguirse mediante ecografía abdominal cada 4 meses. Si no aumenta de tamaño en un periodo de 2 años debe continuarse con los intervalos del cribado habitual. Actualmente para el diagnóstico del CHC ≥ 1 cm puede no ser necesaria la biopsia ya que el comportamiento típico en la tomografía axial computarizada (TC) o en la resonancia magnética (RM) es tan específico que permite confirmar el diagnóstico incluso para nódulos de pequeño tamaño^{4,6}.

El sistema de estadificación y tratamiento a seguir es el propuesto por el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). En estadios muy precoces cuando se detecta un nódulo < 2 cm en ausencia de sintomatología asociada a cáncer y con función hepática Child A, si no hay datos de hipertensión portal (HTP) significativa y la bilirrubina es normal, el tratamiento óptimo es la resección quirúrgica. En estadios precoces con 1 a 3 nódulos de tamaño no superior a 3 cm, función hepática Child A o B y estando asintomático el tratamiento será percutáneo ya sea mediante radiofrecuencia (RF) o alcoholización (IPE). La quimioembolización es de elección en estadios intermedios con 4 o más nódulos o cuando el tamaño es superior a 3 cm en pacientes sin síntomas asociados al tumor. El tratamiento sintomático o con nuevos agentes será la única opción en pacientes con síntomas relacionados con el cáncer y/o invasión vascular o afectación extrahepática y función hepática Child C. El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en pacientes con CHC Child C que cumpla los criterios de Milan: (i) uno a 3 nódulos de 3 cm o menos de diámetro o (ii) un único nódulo de tamaño inferior o igual a 5 cm^{3,6,7}.

La resección hepática logra una supervivencia a los 5 años de al menos el 50% y en algunas series de hasta el 70% fundamentalmente en caso de que no exista HTP significativa y la bilirrubina (BR) sea normal². La BR y la HTP son los mejores predictores de los buenos resultados tras la cirugía. Existe HTP significativa cuando el gradiente de presión porto-cava (GPVH) es ≥ 10 mmHg y esto se correlaciona de forma indirecta con la existencia de trombopenia (< 100.000) y esplenomegalia significativa; en estos casos es más probable que

exista descompensación en el postoperatorio y la mayoría de las veces lo harán en forma de ascitis. En estos casos, la supervivencia a los 5 años es del 30% con independencia de la clase funcional de Child-Pugh. Los factores predictores de supervivencia son el tamaño, el número y la invasión vascular. Uno de los problemas es la tasa de recurrencia que alcanza un 70% a los 5 años. Los factores que predicen el riesgo de recurrencia son la invasión microvascular, la satelitosis y la pobre diferenciación histológica. Sin embargo son factores difíciles de establecer en el preoperatorio. También la invasión macrovascular y la multifocalidad se asocian con una recurrencia superior al 95%. En el 60-70% de los casos son recurrencias verdaderas que suelen presentarse en los 2 primeros años y en el 30-40% son casos de novo ¹. Tras la resección la tasa de recurrencia global a los 5 años es superior al 70% y no hay terapias neo/adyuvantes que mejoren las tasas de recurrencia.

Tras el TH la supervivencia a los 5 años es del 70% y la tasa de recurrencia inferior al 15%. El factor predictor de recurrencia más potente en ausencia de extensión extrahepática es la invasión micro o macrovascular pero en caso de que exista, el riesgo de recurrencia es significativamente menor con el TH que con la resección. La tasa de exclusión de la lista de espera por progresión de la enfermedad es del 25% al año. Las terapias previas al TH pueden considerarse en pacientes que excedan de los 6 meses en la lista de espera ³.

Con los tratamientos percutáneos (IPE y RF) la tasa de supervivencia a los 5 años es del 40-70%. La RF tiene una eficacia similar a la IPE para lesiones < 2 cm y además el número de sesiones necesarias para lograr la ablación tumoral es menor con una tasa de complicaciones similar. Tras la IPE en CHC < 2cm la tasa de ablación completa es del 90-100% pero se reduce al 70% y 50% si el tamaño está entre 2-3 cm y entre 3-5 cm respectivamente. Existen varios estudios que demuestran que la RF es superior a la IPE, sobre todo en tumores > 2 cm, en el control local y supervivencia global así como en la tasa de supervivencia libre de enfermedad ^{8,9}. La tasa de recurrencia de la RF a los 5 años a pesar de la ablación completa inicial es del 80%. En caso de que la localización sea dificultosa para la RF percutánea puede realizarse por laparoscopia o laparotomía mejorando los resultados. El tratamiento combinado con RF y quimioembolización podría aumentar las tasas de respuesta en caso de tumores > 6-7 cm y reducir las tasas de recurrencia sin embargo, no parece mejorar las tasas de recurrencia y supervivencia en tumores ≤ 3 cm ^{10,11}.

En tumores < 3 cm los resultados de la RF en términos de supervivencia y recurrencia comparados con la cirugía son similares. La cirugía conlleva una mayor morbilidad y estancia hospitalaria sobreañadido a una tasa de recurrencia igualmente elevada. Existen

diversos estudios que comparan la radiofrecuencia frente a la resección hepática, no obstante, los criterios de inclusión no son homogéneos (incluyen pacientes con nódulos únicos de hasta 6,5 cm). En términos generales, se observa que las tasas de recurrencia y de supervivencia libre de enfermedad son mayores en los grupos que se trataron con radiofrecuencia tanto al año como a los 3 y 5 años. Sin embargo, la tasa de supervivencia global no difiere significativamente puesto que la recurrencia en la mayoría de los casos es tratable mediante RF ¹²⁻¹⁶.

La tasa de complicaciones asociada a la RF percutánea, laparoscópica y abierta es del 7,2%, 9,5% y 9,9% respectivamente ¹¹. Las complicaciones que aparecen en los primeros 30 días tras el tratamiento son más frecuentes en los casos de RF intraoperatoria y en pacientes con cirrosis hepática. La incidencia de complicaciones es mayor en los casos con función hepática Child C ⁷. En el trabajo de Koda et al las tasas de mortalidad y de complicaciones fueron del 0.038% y 3.54% respectivamente. La muerte se produjo por hemorragia intraperitoneal, hemotórax, pancreatitis aguda severa y perforación gastrointestinal. Las complicaciones hemorrágicas fueron la hemorragia intraperitoneal (0.20%) y el hemotórax (0.153%). El 1.69% presentó lesión del parénquima hepático incluyendo infartos hepáticos (0.459%) y abscesos (0.186%). La afectación extrahepática sucedió en el 0.691% (taconamiento cardíaco, neumotórax, lesión gastrointestinal incluyendo la vesícula biliar y pancreatitis aguda). La progresión tumoral se produjo en el 0.165% incluyendo la diseminación a través de la aguja de punción (0.043%), la diseminación peritoneal (0.049%) y la rápida progresión tumoral (0.023%) ¹⁷. Lesiones de localización subcapsular se asocian con mayor riesgo de diseminación peritoneal.

Las contraindicaciones absolutas de la RF son la ictericia, la ascitis refractaria y un recuento de plaquetas ≤ 50.000 . Las contraindicaciones relativas son lesiones próximas al estómago, el intestino, la vesícula biliar o el corazón. En estos casos, puede estar recomendada la ablación mediante laparoscopia ⁷.

En pacientes con hepatitis C crónica y un único nódulo ≤ 3 cm los factores que redujeron la tasa de supervivencia global tras la RF fueron la edad ≥ 75 años y la albúmina < 3.5 g/dl; respecto a la tasa de supervivencia libre de enfermedad solo la albúmina < 3.5 g/dl se asoció significativamente con un peor pronóstico ¹⁸.

En pacientes con enfermedad neoplásica la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) es secundaria a la hipoxia y a la necrosis tumoral. Se ha observado que la RIS junto con la pérdida de peso y el estado funcional son indicadores pronósticos con independencia del estadio tumoral ¹⁹. Puesto que no siempre se realiza la determinación de la proteína C reactiva (PCR), en estudios retrospectivos es más fácil disponer de la razón neutrófilos:linfocitos (RNL). Los neutrófilos circulantes secretan la mayoría de los factores de crecimiento endotelial y de los factores proangiogénicos. Una RNL elevada se ha correlacionado con un peor pronóstico en los pacientes con CHC sometidos a resección quirúrgica, trasplante ortotópico y quimioembolización ²⁰.

La selección óptima de los pacientes candidatos a RF según factores pronósticos que se asocien con mayor o menor probabilidad de recurrencia (tumor residual o recidiva intrahepática a distancia) permitiría replantear la elección del tratamiento óptimo así como alternativas de neo/adyuvancia en los casos en que sean factibles varias opciones terapéuticas.

OBJETIVOS

- Determinar las tasas de supervivencia libre de enfermedad para la recurrencia local y a distancia al año y a los 3 años en pacientes con hepatocarcinoma tras el tratamiento de primera línea con radiofrecuencia.
- Establecer si existen diferencias en las tasas de supervivencia en función del número y tamaño de los nódulos.
- Determinar si la razón neutrófilos:linfocitos basal elevada se asocia a un peor pronóstico tras el tratamiento del hepatocarcinoma con radiofrecuencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio que incluye 59 pacientes de los 398 que fueron diagnosticados de CHC en el periodo entre Enero de 2001 y Diciembre de 2011 en el Hospital Miguel Servet (Zaragoza). Los datos de los pacientes fueron recogidos de forma retrospectiva hasta la actualidad (Julio de 2012).

Pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 85 años diagnosticados de CHC. El diagnóstico de cirrosis se realizó a partir de hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen (ecografía abdominal y/o endoscopia) o mediante criterios histológicos. La función hepática según la clasificación de Child-Pugh fue A o B.

Se adoptó los criterios establecidos por la American Association of the Study of the Liver Disease (AASLD) para el diagnóstico del CHC: (1) nódulos entre 1-2 cm con patrón vascular típico de CHC (hipervascularización y lavado precoz en fase venosa) en dos pruebas de imagen (TC, RMN o Ecografía abdominal con contraste hepatoespecífico) o (2) nódulos > 2 cm con el patrón vascular típico en una prueba de imagen o AFP > 200 ng/mL. La biopsia hepática fue necesaria en caso de lesiones ≥ 1 cm sobre CH que no cumplían los criterios previamente citados o cuando el tumor aparecía sobre hígados no cirróticos. Si la biopsia era negativa el paciente debía seguir controles con TC abdominal cada 3-6 meses hasta que la lesión desaparecía, aumentaba de tamaño o presentaba los hallazgos que definen al

hepatocarcinoma. En caso de que aumentara de tamaño con un patrón vascular persistentemente atípico se indicaba la repetición de la biopsia hepática.

El tratamiento de primera línea fue la RF percutánea o laparoscópica en todos los casos (59 pacientes y 74 nódulos).

Criterios de exclusión

Pacientes con afectación extrahepática a distancia o invasión macrovascular en el momento del diagnóstico y aquellos con función hepática Child Pugh C. Se excluyeron 2 pacientes en los que se practicó RF intraoperatoria de un nódulo asociado a hepatectomía.

Variables a estudio

Las variables, entre ellas la AFP y la razón neutrófilos:linfocitos, se recogieron en el periodo entre el mes previo al diagnóstico y el día previo a la sesión de RF.

La RNL es el cociente a partir de los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos comprobando que en dicho momento los pacientes no presentaran síntomas y/o signos de sepsis.

Valoración de la respuesta terapéutica y seguimiento

En el seguimiento de cada paciente se debía disponer al menos de una prueba de imagen (TC o RMN) al mes de la primera sesión de RF para objetivar la respuesta al tratamiento. La ablación completa se definió como la hipoatenuación uniforme sin hipercaptación en la zona de la ablación.

En la evolución posterior los pacientes pudieron no presentar recurrencia (recidiva intrahepática a distancia ni tumor residual) definido por la ausencia de hipercaptación en la zona de ablación o aparición de un nuevo nódulo no descrito en TC o RMN a fecha del diagnóstico inicial que cumpliera los criterios de CHC. En otros casos pudieron desarrollar (i) tumor residual o recurrencia local (RL) definido como la persistencia de tumor en el mismo área o márgenes adyacentes donde se aplicó la RF tras la ablación completa y/o (ii) recidiva intrahepática a distancia o recurrencia a distancia (RD), en un subsegmento diferente o en el mismo pero no adyacente al área coagulativa por la RF tras la ablación completa.

Análisis estadístico

En el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de las proporciones acumulativas que sobreviven durante un tiempo determinado o tasa de

supervivencia acumulada. Se utilizó la prueba del logaritmo del rango ("logrank") para la comparación de las dos curvas de supervivencia y la regresión de Cox para el análisis de las diferencias en las tasas de supervivencia acumulada libre de enfermedad en función de los valores de una variable cuantitativa. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de p inferior a 0,05. Todo este análisis estadístico de los datos se realizó con la herramienta informática SPSS versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Perfil de pacientes

De los 398 pacientes con diagnóstico de CHC no se dispuso de información acerca del tratamiento recibido en 45 de ellos. Al momento del diagnóstico, de los 353 pacientes, el 58,35% recibió cuidados paliativos o quimioterapia, en la mayoría de los casos con Sorafenib. El tratamiento de primera línea en el 7,93% fue la quimio/embolización y en 79 pacientes se realizó algún tratamiento percutáneo (16,71% radiofrecuencia y 5,66% alcoholización). En 37 pacientes (10,48%) se practicó una resección quirúrgica y en dos de ellos se asoció a RF intraoperatoria de otro nódulo. En ningún caso se realizó tratamiento combinado con quimioembolización y RF (Tabla 1).

De los 59 pacientes incluidos en el estudio la mayoría fueron hombres (62,71%) y la edad media al diagnóstico fue de 66,14 años (DS=28,06). Las causas más frecuentes de enfermedad hepática fueron la hepatitis C crónica y el consumo de alcohol, constituyendo el 38,98% y el 30,50% respectivamente. La mayor parte de los pacientes presentó cirrosis hepática al momento del diagnóstico (84,57%).

En la mayoría de los casos el diagnóstico se basó en los hallazgos obtenidos en pruebas de imagen (TC o RM) y sólo en 16 pacientes (27,11%) el diagnóstico fue histológico mediante biopsia hepática.

Al diagnóstico 26 pacientes (44,06%) presentaron de 1 a 3 nódulos no superiores a 3 cm mientras que 33 pacientes (55,93%) tenían más de 3 nódulos y/o de más de 3 cm alguno de ellos. El 54,71 % de los pacientes fueron de clase funcional Child A y el 45,28% Child B.

Se llevó a cabo el tratamiento con RF en 74 nódulos; en 2 pacientes se trataron 4 nódulos y en 9 pacientes la ablación fue de 2 nódulos. El tamaño medio de los 74 nódulos fue de $32,72 \pm 12,41$ mm (rango, 10-72 mm) (Tabla 2).

Tabla 1. Tratamiento de primera línea tras el diagnóstico del CHC (n = 353)

Trasplante hepático	3
Resección hepática	37
Hepatectomía asociada a RF intraoperatoria	2
Tratamiento percutáneo	79
Alcoholización	20
Radiofrecuencia	59
Quimioembolización	28
Tratamiento sintomático/Quimioterapia	206

Tabla 2. Características basales de los paciente tratados con RF (n = 59)

Sexo	
Hombre	62,71 %
Mujer	37,28 %
Edad	66,14 ± 28,06
Etiología de la enfermedad hepática	
Hepatitis C crónica	38,98 %
Alcohol	30,50 %
Otros	30,50 %
Cirrosis hepática	
Sí	84,57%
No	15,42%
Clasificación Child Pugh	
Child Pugh A	54,71%
Child Pugh B	45,28%
Número de nódulos al diagnóstico	
≤ 3 nódulos y ≤ 3 cm	44,06%
>3 nódulos y/o > 3 cm	55,93%
Tamaño del nódulo principal(mm)	32,72 ± 12,41
Datos expresados en % o media ± desviación estándar	

Análisis de la supervivencia anual libre de enfermedad

La media de seguimiento de los 59 pacientes fue de 21 meses \pm 17 (rango, 1-58 meses).

Tumor residual (RL)

La ablación fue incompleta en 5 de los 74 nódulos (todos mayores de 25 mm) aunque solo en 3 de ellos se realizó una segunda sesión de RF. A lo largo del periodo de seguimiento se detectó RL tras la ablación completa en el 29,72% de los nódulos

El tiempo medio desde que se realizó la RF sobre un nódulo hasta la primera vez que se objetivó tumor residual en TC o RM fue de 1022,39 días (IC 95%: 828,13-1216,65) (Fig 1). La tasa de supervivencia acumulada libre de enfermedad para RL al año y a los 3 años fue del 75,6% y 48,8% respectivamente.

De los 74 nódulos tratados con RF 41 tenían un diámetro máximo de 30 mm (55,40%) mientras que 33 nódulos eran mayores de 30 mm. La RL aconteció en el 31,81% de los nódulos \leq 3 cm y en el 68,18% de los nódulos mayores de 3 cm. Sin embargo, al comparar las tasas de supervivencia acumulada hasta la aparición de tumor residual en función del tamaño del nódulo (\leq 30 mm frente a $>$ 30 mm) no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,082$) (Fig 2).

Recidiva intrahepática a distancia (RD)

Tras la ablación completa 26 de los 59 pacientes (44,06%) desarrollaron RD. La mitad de los casos acontecieron en pacientes con \leq 3 nódulos y \leq 3 cm y la otra mitad en pacientes con $>$ 3 nódulos y/o más de 3 cm.

La media del tiempo hasta la aparición de la recidiva intrahepática a distancia fue de 687,58 días (IC 95%: 528,04-874,11) (Fig 3). La tasa de supervivencia acumulada libre de enfermedad para RD al año y a los 3 años fue del 65,7% y del 19% respectivamente.

Al comparar las tasas de supervivencia acumulada para este evento en función del número y tamaño del nódulo principal al momento del diagnóstico (pacientes con \leq 3 nódulos y \leq 3 cm frente a pacientes con más de 3 nódulos y/o más de 3 cm alguno de ellos) encontramos que tampoco existían diferencias estadísticamente significativas ($p=0,084$) (Fig 4).

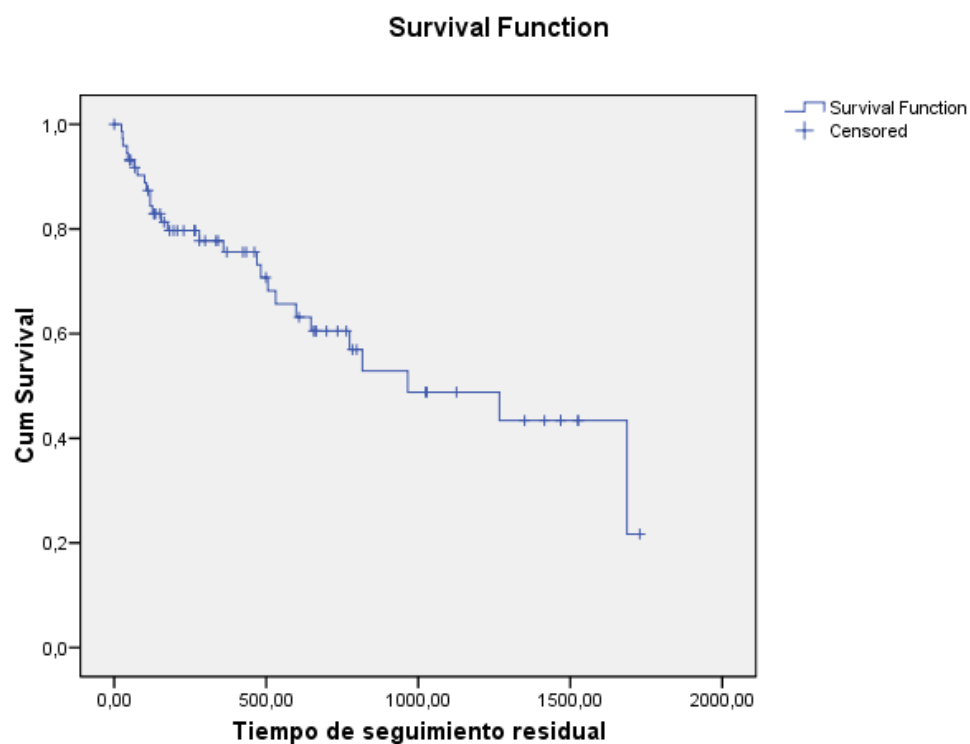


Fig 1. Curva de Supervivencia Kapla Meier para tumor residual.

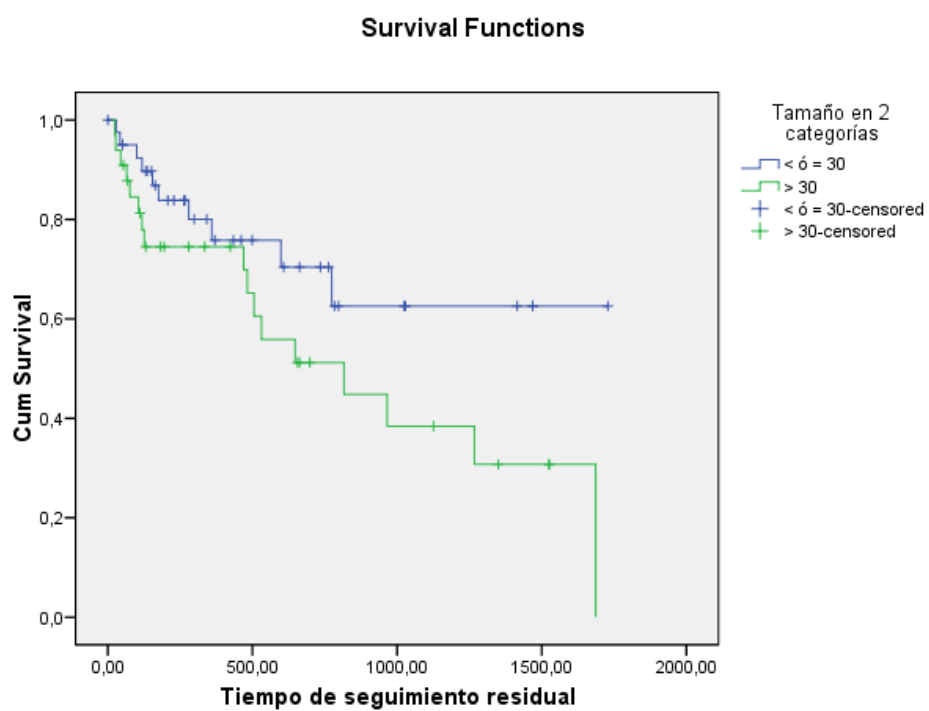


Fig 2. Curva de Supervivencia Kaplan Meier para tumor residual en función del diámetro máximo del nódulo tratado con RF (línea azul=nódulos ≤ 30 mm; línea verde=nódulos > 30 mm).

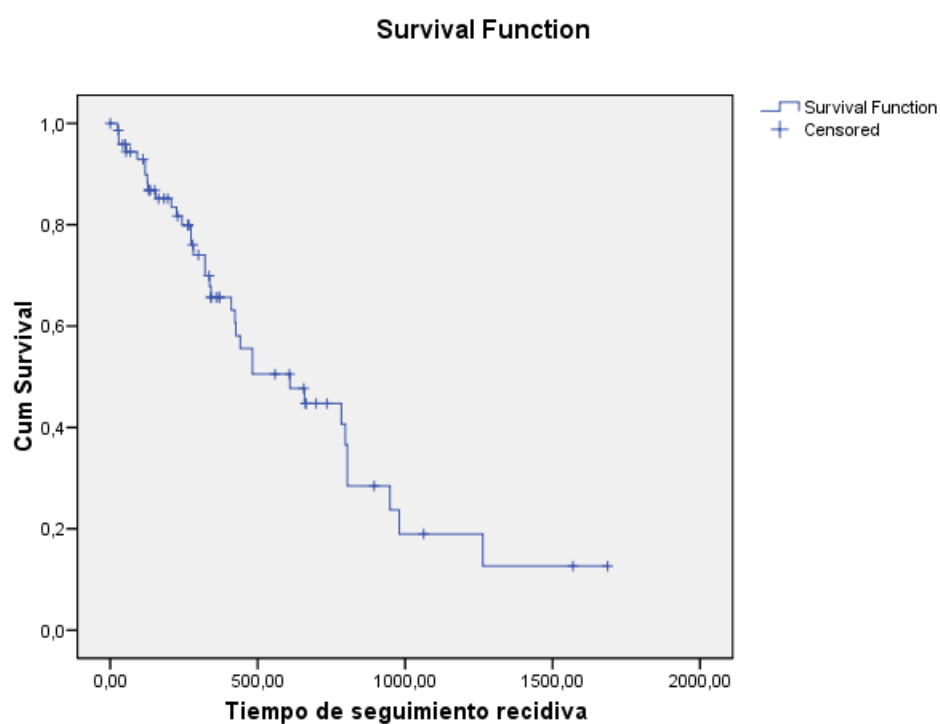


Fig 3. Curva de Supervivencia Kaplan Meier para recidiva intrahepática a distancia.

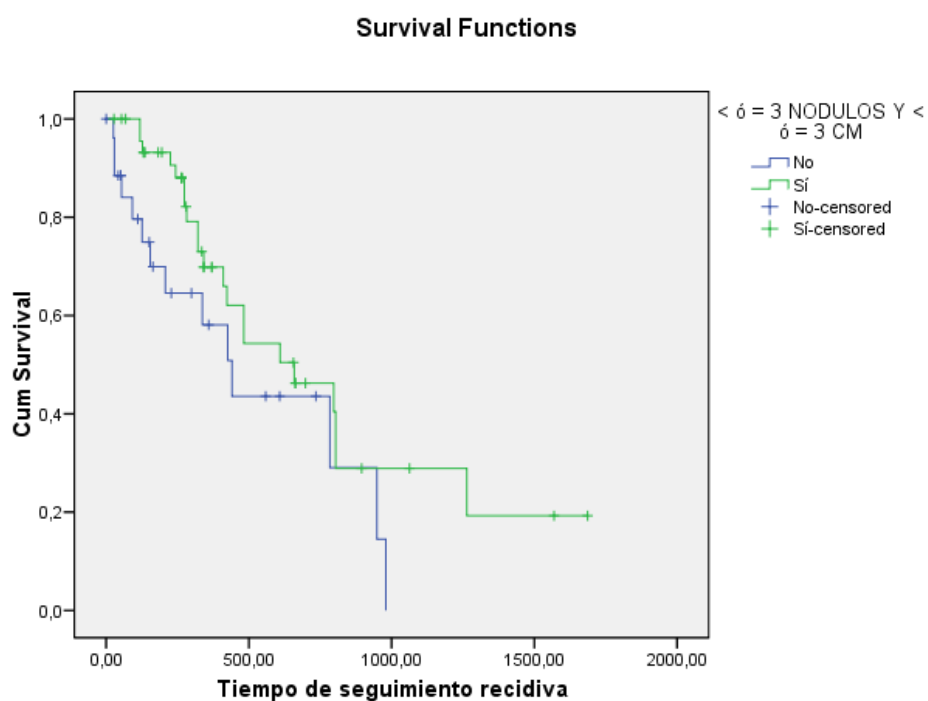


Fig 4. Curva de Supervivencia de Kaplan Meier para recidiva intrahepática a distancia en función del número y tamaño de nódulos al momento del diagnóstico (línea verde= pacientes con ≤ 3 nódulos y ≤ 3 cm; línea azul= > 3 nódulos y/o > 3 cm).

Impacto del cociente RNL basal en la supervivencia tras la RF y otros factores pronósticos

Una cifra de AFP > 100 ng/mL (rango, 1-12219 ng/mL) previa al tratamiento no modificó la supervivencia libre de RD ($p = 0,109$). Tampoco la razón neutrófilos:linfocitos ≥ 5 (rango, 0,46-) pretratamiento se asoció a un peor tasa de supervivencia ($p = 0,762$).

La función hepática según la clasificación Child Pugh se asoció significativamente, de modo que los pacientes con función hepática Child B presentaban una peor supervivencia acumulada [hazard ratio (HR) 2,293, $p = 0,028$].

DISCUSIÓN

La principal limitación de la RF es la elevada tasa de recurrencia por ablación incompleta del tumor por lo que no se recomienda en tumores > 3 cm. En lesiones ≤ 2 cm la ablación completa se produce en el 80% de los casos y en lesiones $< 3,5$ cm en el 70% ²¹. Puesto que lograr la ablación completa del tumor depende fundamentalmente del tamaño del nódulo comparamos las tasas de supervivencia acumulada en función de si eran inferiores o iguales a 3 cm frente a nódulos de más de 3 cm sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; aunque previamente se observó que las lesiones de más de 3 cm recurrían con más frecuencia. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta otros factores pronósticos en dicho análisis. En el estudio de Yin et al no se hallaron diferencias en la incidencia de recurrencia local entre tumores de 3 a 5 cm y de 5 a 7 cm estableciendo en 70 mm el límite superior para aplicar la RF ²². La ablación percutánea podría ofrecer resultados favorables en tumores de hasta 7 cm teniendo en cuenta que cualquier otro tratamiento local o sistémico demuestra escasa efectividad ^{23,24}.

Existen estudios que recomiendan, tras una primera sesión de RF, tratar la recurrencia intrahepática a distancia con RF siempre que sea posible ya que la supervivencia va a ser similar a la de los pacientes libres de enfermedad ²⁵. En el estudio de Yokoyama et al la media de sesiones para controlar la recurrencia en pacientes con ≤ 3 nódulos y ≤ 3 cm antes de que exceda el criterio de inclusión es de 2.03 y más del 70% lo harán a partir de la tercera sesión siendo más probable a partir del tercer año desde que se aplicó la primera sesión. Por ello se propone el índice “tres (veces) x 3 (años)” para obtener un control eficaz de la recurrencia con la RF ^{26,27}. Incluso aunque el tratamiento inicial fuera la cirugía no hay diferencias significativas en las tasas de supervivencia global, de supervivencia libre de enfermedad y de recurrencia tras el tratamiento con RF de la recurrencia frente a la segunda resección hepática. Además, aunque la segunda cirugía sea eficaz está limitada a solo el 10-30% de los casos ²⁸. En nuestro estudio, en 8 de los 22 nódulos (36,36%) en los que se objetivó RL tras la ablación completa se realizó una segunda sesión de RF y en 2 de los 5 pacientes en los que la ablación fue incompleta. De los 26 pacientes que presentaron RD tras la ablación completa se realizó la segunda ablación mediante RF en 12 de ellos (46,15%). En términos generales, menos de la mitad de los pacientes son subsidiarios de un nuevo tratamiento con RF tras la recurrencia y quizás por ello la tasa de supervivencia a los 3 años es del 19% significativamente inferior a las de otras series. No obstante, esto no es valorable puesto que en la mayoría de los estudios

analizan estos resultados para tumores que están dentro de los criterios de Milan y en nuestro trabajo se incluyen tumores de más de 5 cm.

En el presente estudio la determinación de AFP ≥ 100 ng/mL previa a la RF no se asoció a una peor supervivencia libre de recurrencia a distancia. No obstante, la significación clínica es relativa dado el reducido número de pacientes (n=9); aún menos si consideráramos una cifra de AFP ≥ 400 ng/mL (n=5). Existen estudios que no tienen tanto en cuenta la determinación basal al diagnóstico sino las variaciones de la AFP tras la RF. Cuando la cifra de AFP basal es < inferior a 100 ng/ml en la mayoría de los casos ésta no se modifica tras el tratamiento con RF. Por este motivo solo se valora las variaciones del marcador tras el tratamiento en caso de que la cifra basal sea \geq de 100 ng/ml. En el estudio de Kao et al. una reducción de AFP inferior al 20% en el mes posterior a la RF fue un factor de mal pronóstico siendo más probable la existencia de tumor residual a pesar de no visualizarse en TC o RMN en dicho plazo ²⁹.

En el estudio de Hashimoto et al los pacientes con una cifra de PCR ≥ 1 preoperatoria se asoció a unas tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad inferiores ³⁰. Incluso cuando se realiza una resección con intención curativa el 75,3% de los pacientes con cifras elevadas de PCR recurren en el plazo de un año por diseminación tumoral aunque no se detecte en pruebas de imagen. Una RNL ≥ 5 en el estudio preoperatorio también fue un factor de peor pronóstico cuando se analizaron las tasas de supervivencia libre de enfermedad pero no así en el análisis multivariante para las tasas de supervivencia global ³¹. En el caso de la RF una RNL > 5 previo al tratamiento implicó a una peor supervivencia pero no se asoció a la recurrencia tumoral. Una RNL > 5 post-RF implicó peores resultados no solo en términos de supervivencia sino también de recurrencia ²⁰. En nuestro estudio, una RNL ≥ 5 pretratamiento no se asoció a una peor tasa de supervivencia libre de recurrencia a distancia. Sin embargo, como sucedía con la determinación de AFP existe la limitación del tamaño del grupo con una RNL ≥ 5 (n=8).

CONCLUSIONES

Los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma que recibieron como tratamiento de primera línea la radiofrecuencia presentaron unas tasas de supervivencia libre de tumor residual al año y a los 3 años del 75,46 % y 48,8% respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de recurrencia intrahepática a distancia al año y a los 3 años fueron del 65,7% y 19% respectivamente.

El tamaño y el número de los nódulos no modificó la supervivencia acumulada libre de enfermedad aunque no se consideraron otros muchos factores pronósticos. Son necesarios estudios que determinen la efectividad de la radiofrecuencia en tumores de más de 3 cm en términos de supervivencia y recurrencia.

Es importante determinar factores pronósticos que nos orienten en la práctica clínica hacia el tratamiento óptimo del hepatocarcinoma con independencia del sistema de estadificación formalmente aceptado. Una de las variables a estudio son los parámetros de RIS, aunque la $RLN \geq 5$ no se asoció a una peor supervivencia libre de recurrencia a distancia esto tiene escasa significación clínica por las limitaciones de nuestro estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matilla A. Actitud terapéutica ante la presencia de lesión focal hepática de menos de 2 cm. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:69-76.
2. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, Nagorney D; American Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB* 2010;12(5):302-10.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
4. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1118-27.
5. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;98(9):1210-24.
6. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, Varela M, de la Mata M, Buti M, Martí-Bonmatí L, Bru C, Tabernero J, Llovet JM, Bruix J. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2009;132(7):272-87.
7. Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology* 2010;78(1):113-24.
8. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
9. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52(3):380-8.
10. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial

chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? Radiology 2009;252(3):905-13.

11. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. Int J Hepatol 2011;XXXX

12. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2010 ;10:78.

13. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T, Arimoto A, Osaki Y. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2011;11:143.

14. Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. World J Gastroenterol 2010;16(27):3450-6.

15. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243(3):321-8.

16. Kim H, Rhim H, Choi D, Lim HK, Kim YS, Lee WJ, Joh JW. Recurrence and treatment pattern in long-term survivors with hepatocellular carcinoma: a comparison between radiofrequency ablation and surgery as a first-line treatment. World J Surg 2010;34(8):1881-6.

17. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, Sato S, Tamaki K, Yamasaki T, Shibata H, Shimoe T, Matsuda T, Toshikuni N, Fujioka SI, Ohmoto K, Nakamura S, Kariyama K, Aikata H, Kobayashi Y, Tsutsui A. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. Hepatol Res 2012;10:1-7.

18. Toshikuni N, Takuma Y, Goto T, Yamamoto H. Prognostic Factors in Hepatitis C Patients with a Single Small Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation. Hepatogastroenterology 2012;59(120).

19. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol 2010;6(1):149-63.

20. Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(3):553-61.
21. Davis CR. Interventional radiological treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control* 2010;17(2):87-99.
22. Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kuang M, Liu GJ, Liang JY, Lau WY. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009;115(9):1914-23.
23. Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB, Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004;232(1):260-71.
24. Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, Coderc E, Trinchet JC, Beaugrand M, Sellier N. Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology* 2008;248(1):288-96.
25. Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, Watanabe M, Shibuya A, Minamino T, Saigenji K. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2747-53.
26. Yokoyama K, Anan A, Iwata K, Nishizawa S, Morihara D, Ueda S, Sakurai K, Iwashita H, Hirano G, Sakamoto M, Takeyama Y, Irie M, Shakado S, Sohda T, Sakisaka S. Limitation of repeated radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: proposal of a three (times) \times 3 (years) index. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(6):1044-50.
27. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, Silini EM, Dionigi P, Calliada F, Quaretti P, Tinelli C. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011;53(1):136-47.
28. Liang HH, Chen MS, Peng ZW, Zhang YJ, Zhang YQ, Li JQ, Lau WY. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3484-93.

29. Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Wu JC, Huo TI, Huang YH, Wu WC, Lin HC, Lee SD. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clin Radiol* 2012;67(5):429-36.
30. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, Yamaoka T, Iwatani Y, Akazawa K, Takenaka K. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103(9):1856-64.
31. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32(8):1757-62.

